



Bekämpning av fästingencefalit på Åland genom allmän vaccination

Rapport från en arbetsgrupp:

Bekämpning av fästingencefalit på Åland genom allmän vaccination

Inledning:

Fästingencefalit (fästingburen hjärninflammation, Kumlingesjukan) orsakas av TBE-viruset och är en infektionssjukdom i det centrala nervsystemet. Viruset smittar via fästingbett och därför förekommer sjukdomen på ett geografiskt begränsat område i Finland. Den senaste tidens forskningsrön från andra ställen i Europa tyder på att klimatförändringarna eventuellt håller på att ändra sjukdomens utbredningsområde och öka dess förekomst.

I Finland har antalet sjukdomsfall under de senaste åren stigit från 10-20 fall årligen till över 40 fall år 2001. På Åland förekommer det speciellt många insjuknade i relation till folkmängden. Med stöd av antikroppsundersökningar kan man uppskatta att var femte ålänning har blivit smittad i något skede i sitt liv. Smittan verkar vara sällsynt hos barn och unga. I en del av fallen leder den till en lindrig sjukdom, men i andra till långvariga, ibland mycket allvarliga komplikationer, till och med bestående invaliditet.

Det finns vaccin mot sjukdomen och till exempel i Österrike, som har varit ett av de mest drabbade länderna i Europa, har man minskat sjukdomens förekomst till ca en tiondel genom vaccinationer. Marknadsföringen av vaccinationerna har drivits med intensiva kampanjer och genom att stöda vaccineringen med offentliga medel. Riktade vaccinationserbjudanden till personer med riskbeteende har prövats med varierande framgång.

Enligt befolkningsundersökningar är det endast boningsorten och vissa yrken (t.ex. skogsarbetare) som predisponerar för en verklig risk att insjukna.

På Åland är morbiditeten i TBE synnerligen hög i ett internationellt perspektiv (över 100 fall/100 000 invånare/år). Sjukdomen förekommer speciellt inom vissa geografiska områden, men alla som bor på Åland förefaller ha en ganska hög risk att insjukna. Eftersom antalet fall under de senaste åren mångdubblats, har man väckt frågan om huruvida hela den åländska befolkningen borde skyddas med en allmän vaccination. Hittills har vaccinet rekommenderats för alla, vars risk att insjukna har ansetts vara betydande, men vaccinationstäckningen är inte särskilt bra och morbiditeten har förblivit hög.

Folkhälsainstitutets generaldirektör tillsatte 4.12.2002 en arbetsgrupp för att förbereda en eventuell allmän TBE-vaccination på Åland. Arbetsgruppen har sammanträtt tolv gånger.

Bakgrundsinformation

TBE-virusets egenskaper

Smittämnet vid fästingburen hjärninflammation (tick-borne encephalitis virus; TBEV) är det enda flavivirus som förekommer i naturen i Finland och det sprids av fästingen *Ixodes* (Brummer-Korvenkontio et al. 1973). TBE-viruset förekommer inom ett bälte som sträcker sig från Centraleuropa till Japan och man känner till tre geografiskt differentierade linjer. De sinsemellan nästan identiska ”västra” TBEV-stammarna som förekommer i Norden, Baltikum och Centraleuropa sprids av *I. ricinus*. De två andra genetiska varianterna, (den ”sibiriska” och ”fjärran östern”) sprids av *I. persulcatus* inom ett bälte som sträcker sig ända från vår östgräns och Baltikum till Japan (Ecker et al. 1999). Alla TBE-virus är dock så likartade att de t.ex. kan bekämpas med samma vaccin. .

Virusstammen har fått sitt namn efter det första smittämnet som påvisades vara ett virus, gula febern-viruset (flavus = gul). Närbesläktade virus till TBEV är de globalt sjukdomsalstrande arbovirusen: dengue-, gula febern-, West-Nile och japansk encefalitvirusen. Man känner tämligen väl virusets molekylära struktur, som är så stabil att alla flavivirus korsreagerar kraftigt som antigener. Detta har betydelse i den praktiska patientdiagnostiken, då antikroppsreaktionen mot ett visst flavivirusantigen också kan vara orsakad av en annan flavivirus-infektion, vilket försvårar tolkningen av de serologiska undersökningsresultaten.

Virusets kretslopp i naturen

Fästingen *I. ricinus*, som fungerar som virusets vektor, förekommer i Finland söder om linjen Karleby –Ilomants, ställvis även norr om den. Den har tre utvecklingsstadier, nymf, larv och vuxen (hane eller hona) – utvecklingen från ett stadium till ett annat kräver alltid en blodmåltid och tar i Finland cirka ett år. Med flyttfåglar förs fästingen och viruset framför allt i nord-sydlig riktning och därför är de finländska och centraleuropeiska virusstammarna så gott som identiska (Han et al, 2001).

TBEV verkar förekomma som lokala kolonier, som är de samma från år till år och från decennium till decennium. För att viruset skall kunna bestå verkar det vara essentiellt att det kan flyttas från en fästing till en annan och från ett utvecklingsstadium till ett yngre då nymfer och larver äter på samma gnagares, speciellt skogsmusens, hud (Labuda et al. 1997, Randolph et al, 1999) Överföringen av viruset baserar sig på en begränsad, lokal hudinfektion, förutsätter inte viremi och fungerar även om djuret skulle vara immunt mot viruset. Den komplicerade överföringsmekanismen är delvis orsaken till att TBE-viruset (i motsats till t.ex. borrelia) inte förekommer överallt där *Ixodes*-fästingen finns, utan främst där fukt- och temperaturväxlingarna – framför allt om våren och hösten – är sådana att *Ixodes*-larverna och -nymferna blir ”hungriga” samtidigt.

På grund av klimat- och temperaturberoendet kan man på basen av satellitbilder till och med bygga modeller av TBE-riskområdena. TBE har från och med mitten av 1990-talet förekommit allt mer i Östersjöländerna och detta verkar följa klimatförändringen i området (Lindgren and Gustafson 2001). Prognoser som gjorts på basis av modellerna tyder på att sjukdomen blir vanligare i Finland och att områdena för dess utbredning tränger sig längre norrut under de kommande årtiondena (Randolph and Rogers 1996). Flyttfågelaktiviteten verkar spela en roll, för många av våra TBE-fokus är viloplatsen längs flyttfåglarnas rutter.

Åland och Åbolands skärgård är endemiska områden och dessutom har TBE-fokus påträffats i området mellan Saimen och östgränsen, på Mjölö utanför Helsingfors samt i Karlebytrakten. Med undantag för Mjölö iakttog man redan på 1960-talet tecken på virusinfektion hos nötkreatur i de nämnda områdena (Tuomi & Brummer-Korvenkontio, 1965). I de endemiska trakterna i Finland är ca 0,4 procent av fästingarna bärare av TBE-viruset (Han et al, 2001), i Tyskland 0,5–2 procent, i Baltikum, t.ex. Lettland ställvis t.o.m. 5 procent (Suss et al 2002, Suss et al, 1999).

Ett fästingstick – speciellt av en nymf eller en larv – kan bli förbisett, så den insjuknade vet inte alltid om att han/hon blivit stungen. Å andra sidan, i motsats till vad som är fallet vid överföringen av borrelia, där smittorisen blir betydande först efter 1–2 dygn, smittar TBE mycket snabbt från fästingens saliv efter sticket.

Sjukdomens förekomst

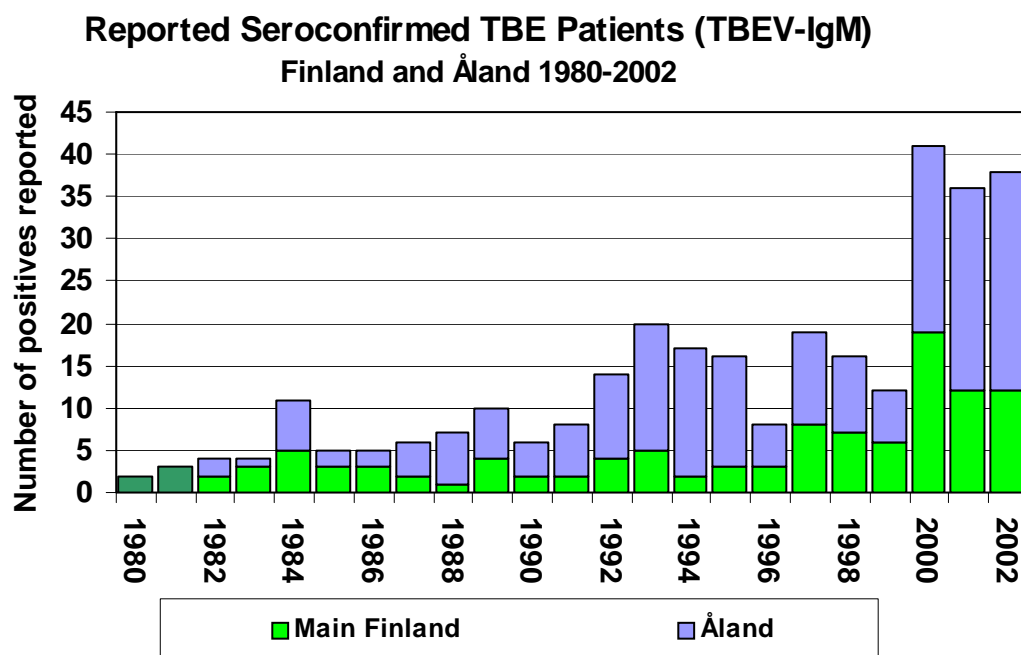
Diagnosen grundar sig på den typiska sjukdomsbilden och bekräftas genom ett laboratorieprov. Antalet fall förefaller ha ökat under de senaste tio åren inte bara i Finland utan också på annat håll i Östersjöområdet bl.a. i Sverige och de baltiska länderna. I undersökningar gjorda i Litauen, kunde man konstatera att diagnostikens känslighet inte nämnvärt har ändrats under årens lopp utan ökningen är verklig (Juceviciene et al. 2002). Inte heller i Finland har den diagnostiska sensitiviteten synbarligen ändrats, i synnerhet inte på Åland, där de kliniska läkarnas medvetenhet om sjukdomen är synnerligen god.

Antalet årligen konstaterade fall i Finland presenteras i Figur 1. Före år 1995 konstaterades ca fem fall i året, åren 1995-1999 10-20 fall och under de tre senaste åren betydligt fler, 30-40 (www.ktl.fi), (Han et al 2002, Wahlberg et al, 1989). Majoriteten av fallen är från Åland (Figur 1). Förutom de rapporterade finländska fallen har 5–10 svenskar årligen smittats på Åland.

År 2003 verkar vara lugnare än de tre föregående åren. Fram till mitten av oktober har 14 fall inrapporterats varav 5 från Åland. Det låga antalet kan bero på den torra försommaren, som gjort att antalet fästingar varit lågt.

Seroepidemiologiska undersökningar ger viktig information om sjukdomens förekomst bland den åländska befolkningen. I ett blodgivarmaterial, som samlades in år 1995, var seropositiviteten 5 procent (Olli Vapalahti m.fl., opublicerad). I IgM-negativa prover, där personen själv hade önskat en TBEV-immunitetsundersökning var seropositiviteten över 10 procent (16,7 % om titer 10 användes som gränsvärde; Peter Wahlberg, personligt meddelande). Från Åland sändes under tidsperioden 10/1999–4/2003 sammanlagt 2405 sådana prover där TBEV-IgM var negativt, dvs. fall där personen inte just då hade sjukdomen, för analys till HUCS-Laboratoriediagnostik/virologiska avdelningen. Seropositiviteten steg jämnt med åldern så att den slutligen uppgick till tjugo procent. I de yngsta åldersklasserna (under 10- och 10–20-åringar) fanns det mycket få insjuknade eller smittade. (Tabell 1.) Ökningen av seropositiviteten verkar vara jämn från en ålderskohort till den följande och tyder på att sannolikheten för smitta är ungefär densamma i olika åldrar och att ”ju längre man lever, desto bättre chanser har man att ha fått smittan”. Ålänningar som lever till över 80 år verkar ha en 15–20 procents sannolikhet att få TBEV-infektionen under sin livstid, ifall smittrisen skulle stanna på samma nivå som under de några senaste årtiondena (det finns dock indikationer på att den skulle ha ökat).

Figur 1.



(Källa: TT-registret, Ålands borreliaarbetsgrupp. Figur Peter Wahlberg 2003).

Tabell 1. Förekomsten av TBEV-antikroppar i de olika åldersklasserna i IgM-negativa prover som sända för kontroll från Åland. (Olli Vapalahti, opublicerad iakttagelse, 2003)

Åldersgrupp	Gruppens storlek	Antal undersökta	HI-titer>40	
			N	%
0-10 år	3056	121	0	0
11-20 "	3226	226	4	1.8
21-30 "	2893	224	14	6.2
31-40 "	3666	362	18	5.0
41-50 "	3778	469	36	7.7
51-60 "	3925	571	66	11.6
61-70 "	2507	281	57	20.3
71-80 "	1882	130	22	16.9
81-90 "	1090	20	8	40.0
91-100 "	234	1	1	100
TOTALT	26257	2405	226	9.4

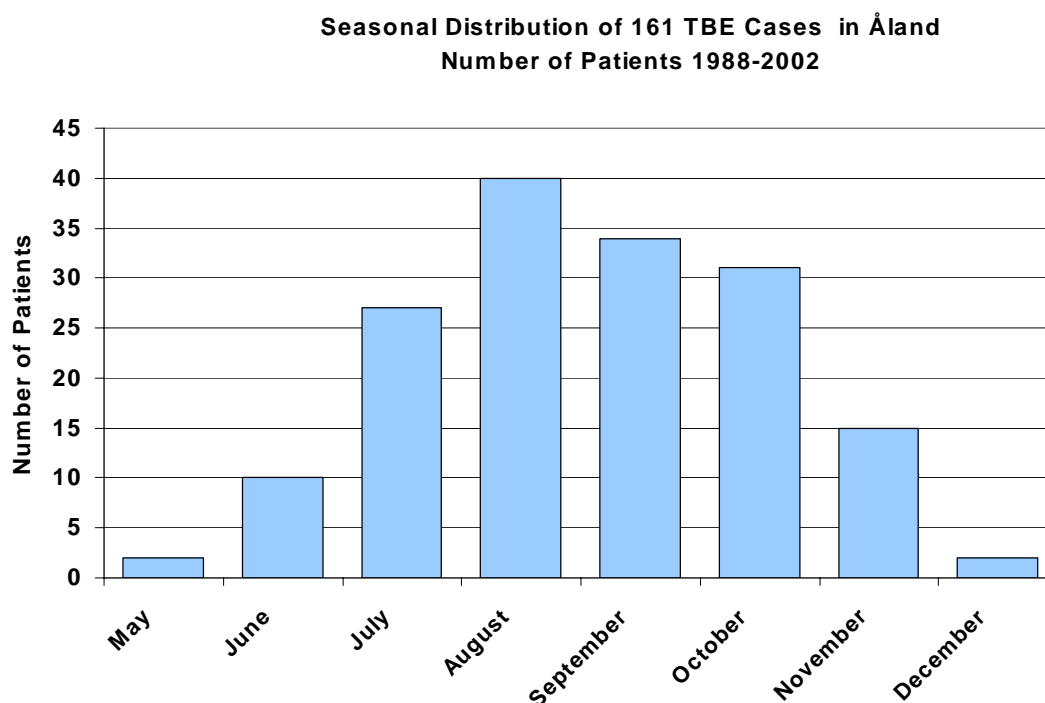
Antalet årligen konstaterade fall i andra länder varierar (Tabell 2). I Österrike, där över 80 procent av befolkningen (8,2 milj.) har vaccinerats, konstateras årligen drygt hundra fall, av vilka ca 98 procent bland ovaccinerade.

Tabell 2: Antalet årligen rapporterade TBE-fall i vissa länder (www.tbe-info.com)

Land (befolkning, miljoner)	Fall/år
Sverige (8,9)	44–130
Lettland (2,4)	350–1 350
Litauen (3,6)	300–700
Estland (1,4)	135–400
Ryssland (145)	6 000–10 000*
Tjeckien (10,3)	415–700

*Huvuddelen av fallen av fjärran östern typen

Årstidsvariationen i sjukdomens förekomst återspeglar virusets kretslopp i naturen, de flesta fallen konstateras i augusti, september och oktober. (Figur 2).

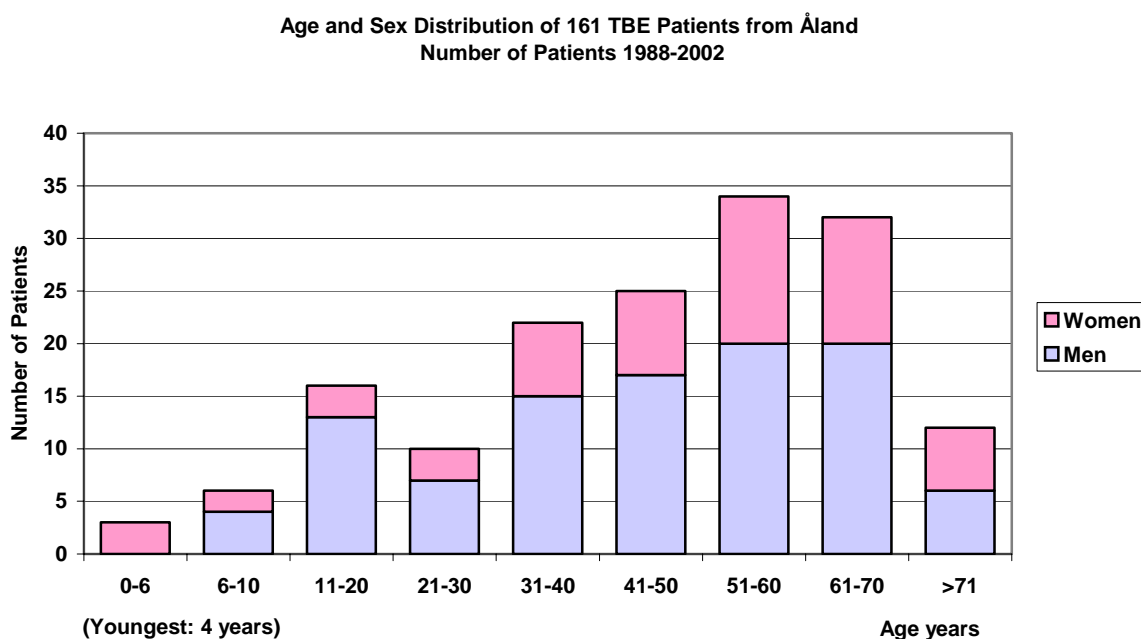
Figur 2. Årstidsvariationen av TBE fallen på Åland *

(källan samma som i Figur 1)

Den kliniska bilden

I sin typiska form är fästingencefaliten bifasisk. En dryg vecka efter fästingsticket framträder diffusa allmänsymptom och lindrig feber, som i medeltal håller i sig i sex dygn. Hos en del kan sjukdomen sluta här, men åtminstone en tredjedel går efter ett 3–21 dygns feberfritt skede in i sjukdomens andra fas med symptom i centrala nervsystemet (Haglund & Gunther, 2003, Kaiser, 1999, Wahlberg et al., 1989). Dessa kan uppträda som meningoencefaliter eller encefalomyeliter av varierande allvarlighetsgrad och de kan fortsätta med hög feber i cirka tio dagar.

Åldersfördelningen hos de på Åland konstaterade kliniska fallen följer samma linjer som seropositiviteten. Figur 3

Figur 3. De kliniska fallens incidens i olika åldersgrupper

(Källan samma som i Figur 1)

I nordiska material har 3–13 procent av patienterna haft långvariga, besvärande neuropsykiatriska sena symptom, bl.a. förlamningar, hörsel- och balansstörningar, huvudvärk, bristande koncentrationsförmåga samt depression. De sena symptomen korrelerar med den akuta sjukdomens svårighetsgrad och även om de flesta tillfrisknar och blir symptomfria, kan patienten vara trött och nervös i flera månader (Gunther et al.,1997,Haglund & Gunther,2003 , Kaiser,1999, Mickiene et al.,2002)..

På Åland har man sedan år 1959 samlat in noggranna kliniska data om alla TBE-patienter. Av 213 patienter har 191 lagts in på sjukhus, 160 har haft hög feber och 31 har klassats som allvarligt sjuka. Sena effekter var vanliga, 105 hade neurasteniska symptom, medan endast några få hade allvarliga sviter. I ett fall ledde sjukdomen till en förmodligen varaktig totalförlamning (tetraplegi).(Tabell 3.).

I detta material är förekomsten av allvarliga sjukdomsbilder och sena effekter något lägre än vad man kunde förvänta sig på basen av rapporter som publicerats i andra länder. Skillnaderna kan delvis förklaras av selektionen av de inkluderade fallen. Det åländska materialet torde representera fall som inkluderats med synnerligen hög sensitivitet och ger därför en mycket god bild av verkligheten.

Tabell 3. Symptom och fynd i 213 serologiskt verifierade TBE-fall (Åland) (Källa: Ålands Borreliagrupp)

<i>Klinisk bild</i>	<i>Antal</i>	<i>Sviter</i>	<i>Antal</i>
Intagen på sjukhus	191	Neurasteni	105
Bifasiskt sjukdomsförlopp	100	Psykodepression	2
Huvudvärk	199	Perifer pares	2
Feber>39 C	160	Bestående tetraplegi	1
Nackstyvhet	75	Död	0
Somnolens/koma	12		
Allvarligt sjuk	31		
Pares	9		

Bekräftande av diagnosen

På basis av den kliniska bilden kan man inte med säkerhet skilja sjukdomen från andra infektioner i det centrala nervsystemet, till exempel sådana som orsakats av enterovirus, utan diagnosen bör bekräftas genom specifika virologiska undersökningar. Med dem påvisar man antingen att antikroppar, som är typiska för TBEV (ökning av IgG- antikroppstitrar eller förekomst av IgM- antikroppar), bildas i patientens kropp under sjukdomen och/eller att virusets nukleinsyra finns i vävnadsprover, som tagits från patienten (PCR-analys). Påvisandet av IgM-antikroppar möjliggör ofta en säker diagnos redan under sjukdomens andra fas. En PCR-analys kan stöda diagnostiken av sjukdomen under den akuta fasen men är i regel negativ då de neurologiska symptomen inträtt.(Holzmann,2003).

Smittan leder till immunitet för resten av livet och som tecken på detta kan man påvisa IgG-antikroppar i blodet. Undersökningsmetoderna är dock inte så noggranna att man på basis av en enstaka antikroppsanalys alltid med säkerhet kan konstatera huruvida en person är immun, dvs. om vaccinationen ger någon nytta eller inte. Situationen kan trasslas till av bl.a. om personen tidigare insjuknat i en infektion orsakad av ett annat flavivirus eller vaccinerats mot gula febern. I de flesta fallen är detta dock möjligt och till exempel på Åland har man redan i flera års tid rutinmässigt mätt den vaccinerade personens antikropps nivåer innan vaccinet ges.

Vaccinet

Vacciner som innehåller inaktiverade virus har använts mot fästingencefalit redan i 60 års tid. På 1970-talet utvecklades ett vaccin, där viruset odlades i en primär cellodling och inte i mösshjärnor som tidigare, som ett samarbete mellan virologiska institutionen vid universitetet i Wien och den engelska forskningscentralen Porton Down. Det österrikiska Immuno AG, nuvarande Baxter, vidareutvecklade framställningsmetoden. Det nya FSME Immun-vaccinet (FSME = Fruhsommer-Meningoenzephalitis) togs i bruk år 1980. Det innehåller fästingencefalitvirus som producerats i cellodlingar av hönsembryon. Dessa har inaktiverats fullständigt med formalin och rengjorts från cellodlingens proteiner. I det slutliga vaccinet har virusen adsorberats i aluminiumhydroxid för att förbättra effekten. Det tyska Chiron Behring utvecklade ett motsvarande vaccin, som fick försäljningstillstånd i Tyskland år 1991. Båda vaccinens sammansättning har utvecklats under 2000-talet, bl.a. har konserveringsmedlet och gelatinet avlägsnats från vaccinet. Kvalitetskraven för fästingencefalitvaccinet anges i den Europeiska farmakopén (2002). De säkerhets- och effektundersökningar av vaccinpartierna, som där specificeras, garanterar kvaliteten. Vaccinet har för tillfället ingen internationell standard, så de effekterresultat eller antigenmängder som olika tillverkare får i försöksdjur är inte fullständigt jämförbara.

I Finland finns båda tillverkarnas vacciner tillgängliga år 2003:

1) Vaccin mot fästingburen virusencefalit (TBE) (för alla över 1 år), som tillverkas av det österrikiska Baxter AG, har använts i Finland sedan 1980. Baxters vaccin har ett tidsbegränsat försäljningstillstånd och det distribueras med svenska etiketter. Försäljningstillståndets status kan ändras under år 2004. Från och med år 2001 har man i Österrike använt Baxters FSME-Immun och FSME-Immun Junior (för 1–12-åringar).

2) Encepur® (över 12-åringar och vuxna) och Encepur® Barn (1–12-åringar), vilka tillverkas av det tyska Chiron Behring, togs i bruk år 2003 i Finland.

Såväl Encepur Barn som FSME Immun Junior innehåller en halv dos av vaccinet för vuxna (0,25 ml). Barns immunrespons är så bra att även en mindre antigenmängd räcker till.

Vaccinets effekt

Vaccinens effekt har inte undersökts i kliniska skyddseffektsundersökningar på människor. Deras förmåga att bilda antikroppar används i kliniska undersökningar som ett mått på effekten då man jämför olika sammansättningar och vaccinationstidsscheman. Halten av neutraliserande antikroppar förefaller korrelera med skyddet mot sjukdomen men inte med skyddet mot infektionen. Det har bl.a. utgående från undersökningar med djurmodeller hävdats att även den cellmedierade immuniteten inverkar på hur skyddet uppstår.

Vaccinet är mycket immunogent, 2–4 veckor efter den tredje dosen är nästan 100 procent av de vaccinerade seropositiva, (tabell 4). Antikropparna från andra flavivirus (gula febern, dengue) korsreagerar vid HI- och ELISA- bestämningar och kan felaktigt öka mätresultaten (Haglund 2000).

I kliniska undersökningar är de vaccinerade friska vuxna. Båda tillverkarna bedömer att patienter med nedsatt förmåga att bilda antikroppar och eventuellt äldre personer skulle ha ett sämre immungensvar. Baxter rekommenderar i dylika fall ett extra grundvaccinationsstick, som ges 4–6 veckor efter den andra injektionen för att förbättra skyddet.

Tabell 4. Jämförelse av vaccinerna (enligt produktresuméerna)

	FSME-IMMUN *	ENCEPUR**
TBE-virusstam	Neudörfl	K23
antigenmängd/dos	2,4 mikrog/0,5 ml	1,5 mikrog/0,5 ml
humant albumin som stabilisator	0,5 mg	0
grundvaccinationens tidsschema	0, 1-3 mån. och 10-15 mån	0, 1-3 mån. och 10-15 mån.
boostervaccination	3 år efter den tredje injektionen	3 år efter den tredje injektionen
de seropositivas andel av de vaccinerade, ca 1 mån. efter vaccinationen	90–98 % efter injektion två >97 % efter injektion tre >98 % efter booster	98 % efter injektion två 99 % efter injektion tre
forcerat vaccinationsschema	0, 14 dygn och 9–12 mån.	0, 7 dygn, 21 dygn och 12–18 mån
boostervaccination	3 år efter den tredje injektionen	3 år efter den fjärde injektionen
de seropositivas andel	90-98 % efter injektion två	100 % efter injektion tre
aluminiumhydroxid som adjuvans	1 mg/dos	1 mg/dos

* produktresumé, se www.mpa.se

** produktresumé, se Pharmaca Fennica 2003

*** ELISA – eller neutralisationsteknik. Med HI-teknik är talen något lägre.

Vaccinationsskyddets varaktighet

Tillverkarna rekommenderar boosterdoser vart tredje år, trots att skyddet kan vara längre. Goda undersökningar med långtidsuppföljning av skyddseffekten har inte gjorts. Man anser att sjukdomen ger ett livslångt skydd, trots att de specifika antikropparna åtminstone med okänsliga metoder är under gränsen för de mätbara värdena.

Det finns få undersökningar om skyddets varaktighet och behovet av boostervaccinationer. Vaccinutvecklaren Kunz (2003) noterade i en grupp på 570 personer, att 98 procent av de vaccinerade hade en skyddande antikropps nivå tre år och 95 procent fem år efter den tredje injektionen. Också personer som saknade mätbara antikroppar, bildade specifika IgG antikroppar efter vaccinationen, men inte antikroppar av klass IgM, vilket indikerar att det immunologiska minnet bevarats (Barrett 1999). I Wien undersöktes åren 1996–2001 180 personer, som hade fått boostervaccinationer 10–18 år tidigare. Alla, utom en person, hade en skyddande antikropps nivå. I en svensk undersökning åren 1989–91, där man använde ett österrikiskt vaccin enligt det traditionella vaccinationsprogrammet och en känslig metod för bestämning av virusneutraliserande antikroppar, fann man att 23 procent av personerna var seronegativa före den tredje injektionen (Haglund 2000). Den tredje injektionen är viktig för att skapa långvarig immunitet. (Bl.a. Kaiser och Holzmann, 2000, rapporterar om tre allvarligt sjuka patienter som fått sin smitta 1–2 år efter den andra injektionen.) Före boostervaccinationerna, dvs. före den fjärde, femte eller sjätte injektionen, visade sig endast 5–11 procent av personerna vara seronegativa.

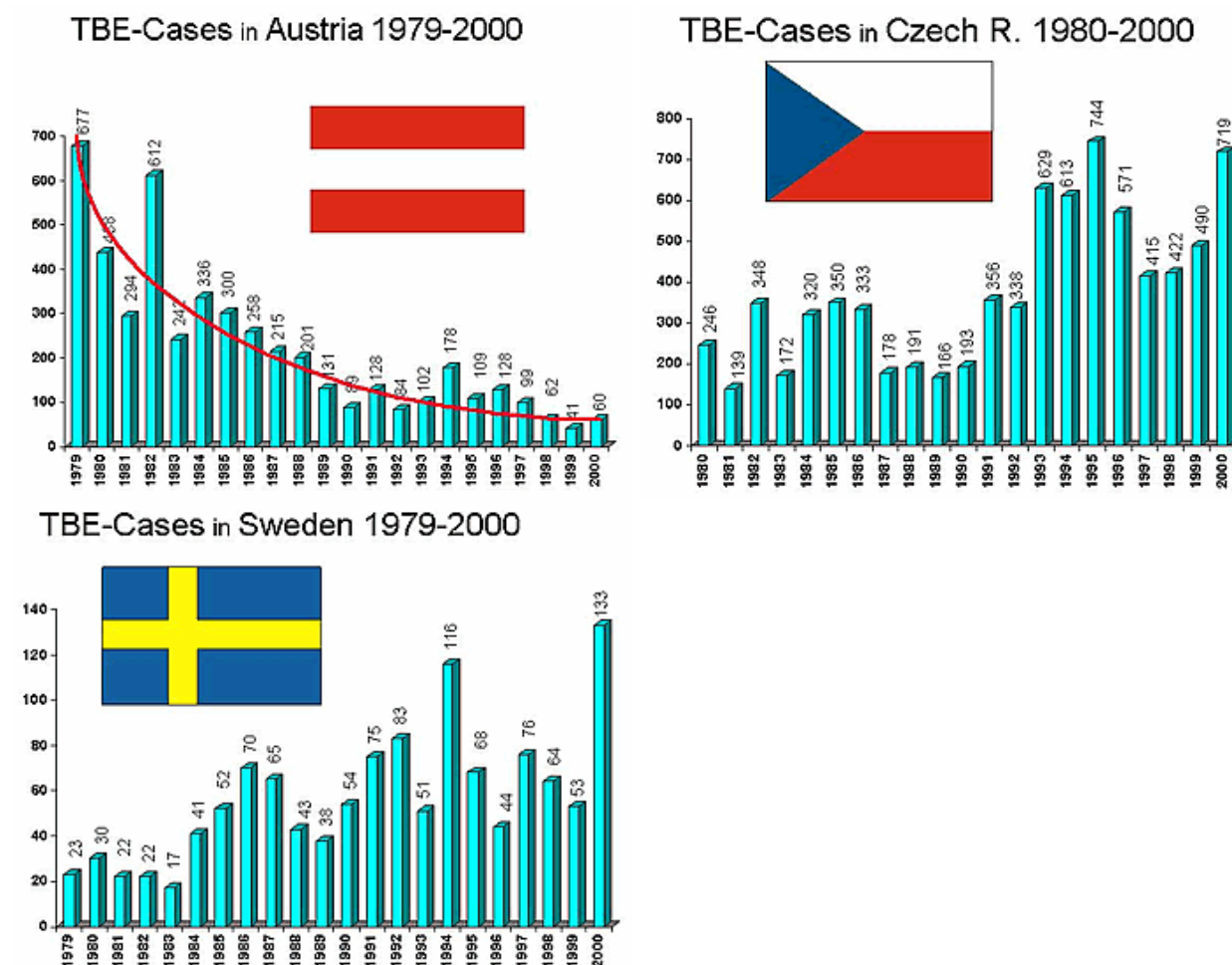
Vaccinationernas effekt hos befolkningen

Klimatet och ekologin i de endemiska områdena är gynnsamma för fästingvirusens fortbestånd; människan kan knappast påverka virusets kretslopp i naturen. Ett fullständigt skydd mot fästingbett är likaså omöjligt att uppnå om man arbetar eller rör sig mycket i

naturen. I TBE-endemiska områden borde varje individ som rör sig i naturen och som kan utsättas för fästingbett skyddas genom vaccinationer. Risken för fästingburen encefalit och vaccinationsbehovet i endemiska områden kan jämföras med risken och vaccinationsbehovet för tetanus. Endast en effektivt genomförd vaccination kan minska förekomsten av sjukdomen.

Ett bra bevis på vaccinationernas effekt är den minskade incidensen av fästingencefalit i Österrike efter att de omfattande vaccinationerna påbörjades åren 1980–2000 (Figur 5). Förrän man inledde vaccinationerna, förekom fästingburen encefalit där mer än någon annanstans i Europa (3,5–8,8 fall som kräver sjukhusvård/100 000 invånare). Idag har incidensen krupit ner under 0,8 fall/100 000 invånare per år. I grannländerna Slovakien och Tjeckien, där vaccinationer är mindre vanliga, är incidensen på samma nivå som i Österrike år 1980.

Figur 5. TBE-fallen i Österrike, Tjeckien och Sverige sedan år 1974.



Vaccinationstäckningen, som baserar sig på en årlig telefonenkät, var 86 procent år 2001 (Kunze och Kunze 2003). Som en följd av kampanjen har antalet TBE-fall som behövt sjukhusvård, minskat från ca 450 till 50 fall per år (incidensen år 2001 var 0,7/100 000). Framför allt har antalet insjuknade skolbarn (7–14-åringar) minskat. Före vaccinationskampanjen på 1970-talet var 19 procent av de insjuknade skolbarn, medan de på 1990-talet, efter 10–20 års vaccinationskampanj, endast utgjorde 2 procent. Däremot har antalet fall inte minskat i gruppen över 70-år, där vaccinationerna är mindre vanliga och sjukdomsbilden ofta svår.

Genom att jämföra incidensen för sjukdom, som kräver sjukhusvård, hos vaccinerade och ovaccinerade österrikare, av vilka över 6 miljoner var vaccinerade och 1,2 miljoner var ovaccinerade åren 2000–2001, uppskattar Kunz (2003) att vaccinets skyddseffekt överstiger 95 procent.

Vaccinet ger inte alltid ett fullständigt skydd. I Österrike påträffades under åren 1997–2001 17 fall som krävde sjukhusvård inom tre år efter den tredje injektionen. Av dessa var 12 över 60 år och den yngsta insjuknade var 37 år. I samma material fanns det tre år efter boostervaccinationen 8 insjuknade, av vilka 3 blivit sjuka först 6–11 år efter den sista booster dosen. Den kliniska sjukdomen hos dessa insjuknade är allvarlig, vilket torde påverkas av deras höga ålder.

I Stockholms skärgård och vissa andra delar av Sverige är sjukdomen endemisk. I Sverige har det under de tio senaste åren sålts 1,2 miljoner doser vaccin, vilket motsvarar vaccination av cirka 400 000 personer. Vaccinationerna har marknadsförts med kampanjer, genom vilka man strävat efter att framförallt nå dem som har antagits löpa den största risken att smittas. Antalet sjukdomsfall har dock inte minskat under denna tidsperiod, utan har växlat mellan 50 och 130. Orsaker till att vaccinationskampanjen varit ineffektiv kan vara det ökade infektionstrycket, att kampanjen varit oändamålsenlig och riktats till personer som inte har den största risken och att den varit osystematisk, varvid vaccinationsserierna kan ha blivit ofullständiga (Nygård m.fl. 2001).

Vaccinets säkerhet

Generellt är toleransen mot TBE-vaccinen god. En del av de vaccinerade kan ha kortvariga lokalsymptom, muskelsmär, huvudvärk, illamående och svullna lymfknotor. Feber förekommer sällan (i under 1 procent av fallen), främst efter den första vaccinationen.

I kliniska säkerhetsundersökningar (1 191 vuxna), som gjorts med Baxters nya vaccin, observerades inga allvarliga skadeverkningar (Barrett m.fl. 2003). Enligt det österrikiska biverkningsregistret anmäldes år 2001 nio allvarliga biverkningar, då 1,4 miljoner doser utdelats av vaccinet. Incidensen är av samma storlek som under tidigare år: 0,6/ 100 000 utdelade doser (Barrett m.fl. 2003). I det nya (gelatinfria) Encepur-vaccinets kliniska undersökningar gjordes en uppföljning av 3 000 frivilliga och inga allvarliga biverkningsfall observerades (Zent m.fl. 2003).

I Finland utdelades under åren 1992–2002 28 000 doser av Baxters vaccin och FHI tog emot fem anmälningar om biverkningar, varav ingen var allvarlig (som skulle ha krävt sjukhusvård eller varit livsfarlig eller orsakat bestående eller långvariga men).

I Centraleuropa har neurologiska symptom som eventuellt orsakats av vaccinet diskuterats mycket. Om vaccinet ger upphov till neurologiska symptom, som uppträder samtidigt som vaccinationen förefaller dessa inte ha någon typisk neurologisk bild är mycket sällsynta (1/1 000 000 vaccinationer (Oschmann och Kaiser 1999).

Vaccinationens kontraindikationer

En person som är kraftigt allergisk mot hönsprotein skall inte vaccineras. Vaccinationen bör uppskjutas till ett senare tillfälle om personen har en febril infektion. Liksom i samband med andra vaccinationer skall man vara beredd på att sköta anafylaktiska reaktioner. Vaccinets säkerhet under graviditet eller under amning har inte undersökts. Eftersom vaccinet har inaktiverats, anser man inte, i varken Österrike, Sverige eller Finland, att den teoretiska risken

för fostret är en kontraindikation för vaccinationen. (Produktresumén för Encepur varnar för användning under graviditet eller amning.)

Olika alternativ för att genomföra vaccinationen på Åland

Arbetsgruppen jämförde två modeller:

1. Att kampanjmässigt vaccinera hela befolkningen (över 7-åringar). Att lämna barn under 7 år ovaccinerade kan motiveras bl.a. med stöd av seroepidemiologiska forskningsresultat, som visar att sjukdomen är mycket sällsynt hos under 10-åringar. Resultatet antyder att inte heller att subklinisk smitta förekommer i denna åldersgrupp.
2. Att effektivisera den nuvarande frivilliga vaccinationen

En allmän vaccination, som en del av det officiella vaccinationsprogrammet, i synnerhet om den genomförs i kampanjform, torde bäst nå dem som behöver vaccineras, trots att täckningsgraden inte nödvändigtvis skulle bli speciellt hög. Till detta bidrar i synnerhet omständigheten att vaccinationen förs ut i kommunerna, nära invånarna. Det bästa resultatet når man sannolikt genom att erbjuda alla ålänningar över 7 år vaccinationen vid en viss tidpunkt eller under en viss tidsperiod på sin egen hälsocentralmottagning. Även efter kampanjen skulle det vara tillräckligt enkelt att få vaccinationen och tröskeln till ett besök på mottagningen för att få den skulle vara låg.

Möjligheterna att utöka de nuvarande frivilliga vaccinationerna diskuterades såväl inom arbetsgruppen som med medlemmarna i den åländska borreliagruppen. Befolkningen är allmänt medveten om vaccinationens effekter och motiveringar. Med hänvisning till de svenska erfarenheterna ställde man sig inom gruppen tveksamma till om man på detta sätt kunde öka vaccinationsfrekvensen i någon högre grad även om man anordnade informationskampanjer kring saken.

Frågan om huruvida man på förhand skall testa dem som kommer för att vaccineras och på det sättet undvika att ge vaccinet åt redan seropositiva personer diskuterades ur många synvinklar. I samband med testningen kunde man samla in värdefull information och provmaterial för forskningsändamål. Å andra sidan ger testningen långtifrån alltid ett entydigt svar om det är nyttigt för personen att ta vaccinet eller inte. Testningen ökar också kostnaderna för vaccinationskampanjen betydligt (Bilaga 1). Arbetsgruppen anser att man kunde använda förhandstestningen selektivt i speciellsituationer, t.ex. i de äldsta åldersgrupperna, men att det inte är motiverat att inkludera den i den allmänna vaccinationskampanjen

Vaccinationens kostnader och kampanjens totaleffekter

Utgångspunkten för kostnadskalkylen är en kostnadsfri vaccinationskampanj i landskapet Åland för sju år fyllda och äldre barn samt vuxna. Uppföljningstiden är fem år. Vaccinationsprogrammet omfattar en grundvaccination med två stick och en påfyllningsdos följande år. Avsikten är att under det första kampanjåret vaccinera 14 900 på Åland bosatta personer eller 2/3 av totalbefolkningen. Under de följande fyra åren ger man påfyllningsdoser och vaccinerar varje ny årsklass av sjuåringar.

Vaccinationstäckningen (se tabell 5) bland vuxna har uppskattats bli cirka 60 procent, för en del av de vuxna är redan vaccinerade, en del har lidit av fästingburen encefalit och en del anser inte vaccinationen vara nödvändig. I de unga åldersgrupperna uppskattas vaccinationstäckningen bli 90 procent, medan 7–10-åringarna vaccineras nästan heltäckande.

Tabell 5: Kampanjens vaccinförbrukning

Åldersgrupp	Antal på Åland	Grundvaccination, 2 injektioner med 1–2 mån. mellanrum i januari – april	Påfyllnad, 1 injektion efter ett år i mars – april
7-åringar under 5 års tid	1 500	3 000	1 200
8–9-åringar	600	1 200	600
10–18-åriga skolelever och studerande	3 000	5 400	2 700
täckning i åldersgruppen 90 %	2 700 (90 %)		
vuxna 19–84 år	18 800	22 600	10 200 (ca 90 %)
täckning i åldersgruppen 60 %	11 300 (60 %)		
Sammanlagt		32 200 doser första kampanjvåren 29 800 doser (0,45 Me) under följande 4 år 600 doser/år	14 700 doser andra kampanjvåren 13 800 doser (0,22 Me) under följande 4 år 300 doser/år

Hela kampanjens vaccinbehov är 50 000 doser. Vaccinutgifterna uppskattas till 750 000 € (4,4 milj. mk). Som grund för kalkylen ligger vaccinets pris på Österrikiska apotek under vaccinationskampanjen år 2003. De verkliga anskaffningsutgifterna för vaccinerna framgår först efter ett anbudsförfarande. Upphandlingskontraktet borde vara tvåårigt varvid den största kostnaden fördelas på de två första åren. TBE-vaccinens hållbarhet är cirka 12–18 månader efter importdatum.

Kostnaden för vaccinationen uppskattas vara 12 €/vaccinerad, om man räknar med att det går 15 minuter av hälsovårdarens arbetstid till ett vaccinationsbesök. Vaccinationskostnaden är totalt 193 000 €.

Boostervaccinationer

Ett vaccinationsprogram med tre injektioner ger i medeltal ett fem års skydd. Efter att kampanjen avslutats görs en uppskattning av behovet av boostervaccinationer i respektive åldersgrupp (vaccinationsgensvaret hos barn och unga kan vara bättre än hos pensionärer).

Enligt förslaget insamlar man också genom denna kampanj tilläggsinformation om varaktigheten i vaccinationsskyddet och behovet av boostervaccinationer. Situationen bedöms inom fem år efter vaccinationernas inledning. Om det finns ett behov av att fortsätta skyddet, borde nästa booster skaffas på egen bekostnad.

I vissa yrken är risken för fästingbett större än hos den övriga befolkningen, t.ex. skogsarbetare, lantmätare, servicepersonalen för farleder och kraftlinjer, varvid arbetsgivaren skall ansvara för förebyggandet av fästingbett och vaccinationerna.

Till barn, vilkas vaccinationsserie har påbörjats vid 7–9 års ålder (2 100 barn), borde man erbjuda boostervaccination på högstadiet fem år efter påfyllnadsdosen.

Kostnadseffektivitet

Beräkningen av kostnaderna och kostnadseffektiviteten har gjorts på två sätt. Det ena är baserat på en modell, där kostnaderna för sjukdomens prevalens, vård och arbetsoförmåga grundar sig på verkliga kostnader men där förverkligandet av vården grundar sig på uppskattningar i litteraturen (t.ex. om hur stor del av fallen som tas in på sjukhus). Det andra beräkningssättet är baserat på samma enhetskostnader, men grunden för förverkligandet av vården är de i verkligheten på grund av TBE uppkomna vårdperioderna under de tre senaste åren. Det första beräkningssättet ger en mindre nytta av vaccinationen än det senare.

1. Kostnadsberäkning enligt modellen

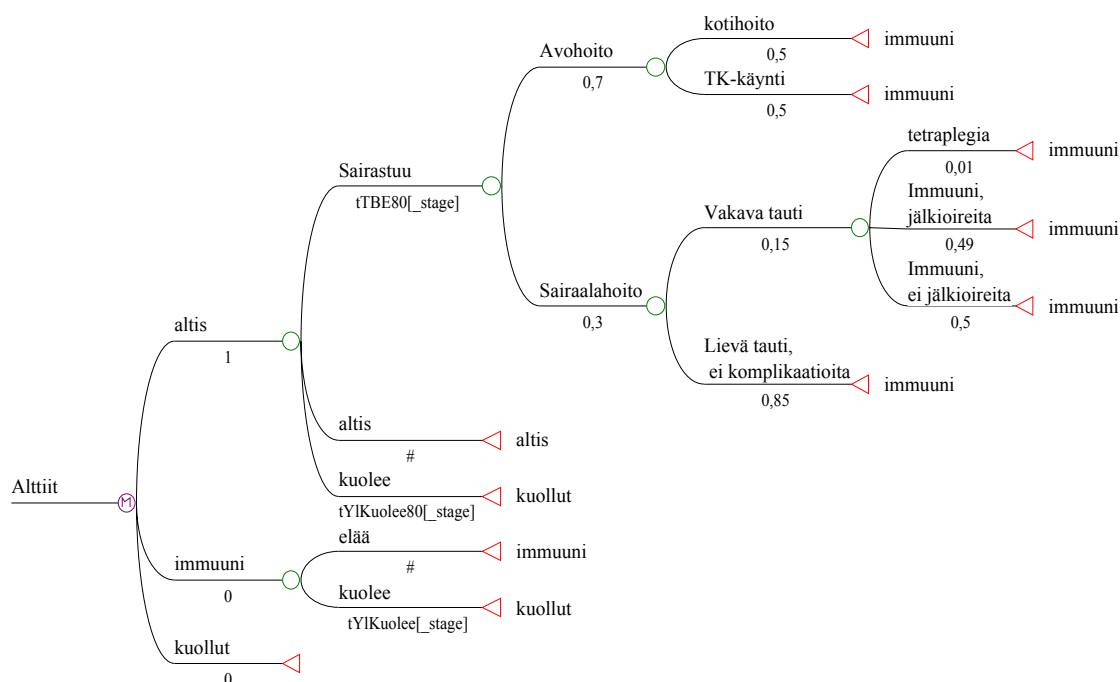
Vid beräkningen av vaccinationens kostnadseffektivitet har man använt på Åland förverkligade och av STAKES uppskattade enhetskostnader i Finland under de senaste åren samt antaganden om sannolikheten för att olika kliniska symptombilder skall uppträda hos dem som drabbats av en TBE-infektion. Incidensen hos infektionen i de olika åldersgrupperna har beräknats på basen av antikroppsinformation i tabell 2. (Figur 6.)

Nyttograden har kalkylerats för en femårsperiod, under vilken vaccinationen genomförs på ovan skissat sätt. De sammanlagda kostnaderna blir 943 000 Euro. Kostnaderna för sjukdomen under motsvarande tid har beräknats på antagandet att 1/3 av fallen behöver sjukhusvård, av vilka 15 procent uppskattas vara allvarligt sjuka. Inom den öppna vården har hälften av sjukdomsfallen bedömts ha mycket lindriga symptom eller vara helt symptomfria och hälften behöver ett utvidgat besök på hälsocentralen (eventuellt röntgen och laboratorieprover). Den genomsnittliga vårdtiden på sjukhus för de svårt sjuka har beräknats till 18 dygn och för sjukhuspatienterna med en lindrigare sjukdom till fem dygn. I kalkylen har man också beaktat en enskild varaktigt svår invalidisering.

Kostnaderna för arbetsfrånvaron hos personerna i arbetsför ålder har skattats så, att av de förväntade 47 fallen skulle 1/3 vara sjukskrivna i fyra veckor 2/3 i en vecka. Som dygnskostnad har man använt löntagarnas genomsnittliga bruttodagslön i Finland (122 Euro). Den så erhållna kostnaden för arbetsfrånvaro skulle totalt vara 69 540 euro och med det föreslagna vaccinationsprogrammet kunde man undvika en kostnad på 46 360 euro i året, i ett femårsperspektiv 231 800 euro.

Figur 6

Beslutsträd (flödesschema) för beräkning av sjukdomsgenererade kostnader



Tabell 6

Uppskattning av årligen insjuknade i TBE på Åland

Åldersgrupp	Antalet/År
0-9	0.0
10-19	5.4
20-29	13.8
30-39	2.2
40-49	2.2
50-59	11.9
60-69	27.5
70-79	0.7
totalt	63.7
I arbetsför ålder	47.1

Löntagarens genomsnittliga dagslön brutto i Finland (euro)	122.8
Bosätta på Åland år 2002	26 257
Födelsekohorten ca	300

De förväntade vårdkostnaderna för TBE i en födelsekohort på Åland (euro)

Diskontoränta	5%	0%
/person	118.3	1105.3
/person/år	1.5	13.8
/Åland/år	38 821	362 758.7

Förväntade vårdkostnader för TBE på Åland (euro)

Diskontoränta*			2/3 av konstnaderna	
	0%	5%	0%	5%
1. året	38 821	38 821	25 881	25 881
2. året	38 821	35 212	25 881	23 475
3. året	38 821	33 535	25 881	22 357
4. året	38 821	31 938	25 881	21 292
5. året	38 821	30 417	25 881	20 278
Sammanlagt	194 106	169 924	129 404	113 283

*Tetraplegipatientens vårdkostnader under 20 år diskonterade med 5% ränta

Enligt kalkylen skulle sjukdomen under fem år generera odiskonterade vårdkostnader på sammanlagt 194 106 euro (tabell 6). Då vaccineringens kostnader har beräknats utgående från 2/3s vaccinationstäckning, antas sjukdomen i kalkylen också minska med 2/3. Sålunda skulle de genom vaccineringen inbesparade kostnaderna för vård och arbetsfrånvaro uppgå till 361 200 euro. Under den första femårsperioden skulle nettokostnaderna för vaccinationen vara 581 800 (=940 000-361 200) euro. Under de följande fem åren skulle kostnader genereras endast av vaccinationen av de nya åldersklasserna (ca 1500 personer, sammanlagt ca 87 000 euro), och kostnadsinbesparingen skulle då bli ca 270 000 euro (= 361 000 - 87 000).

2. Beräkningar enligt förverkligade vårdperioder

Om vårdkostnaderna beräknas med de under de senaste åren på Åland registrerade verkliga vårdperioderna som grund för skattningen, ökar uppskattningen av sjukdomens totalkostnader och vaccinationsnyttan på motsvarande sätt. Om längden av de verkliga vårdperioderna används som sådana, kunde man undvika kostnader om 620 000 Euro.

Om man vill undanta effekten av en enskild kronikers vårdperiod kan man som grund för vårdperiodens längd använda de i hela landet förverkligade periodernas längder. Då kunde man förebygga TBE-relaterade kostnader till ett belopp om 506 300 Euro. Nettokostnaderna skulle på motsvarande sätt minska till 436 700 Euro och nyttan under den följande femårsperioden växa till 349 700 Euro.

I tabell 7 presenteras en sammanställning av resultaten för de olika beräkningsalternativen. Uppskattningarna är beräknade i femårsperioder. Kostnader för eventuella omvaccinationer har inte beaktats i den andra femårsperiodens uppskattningar.

Tabell 7. TBE-relaterade kostnader som kan förebyggas (2/3 av totalkostnaderna) och kostnader som genereras av vaccinationen (euro) under den första och den andra femårsperioden enligt olika beräkningssätt.

Beräkningsgrund	Sjukdoms-kostnader som kan förebyggas	Kostnader för vaccinationen	Nettoeffekt under 1. femårsperioden	Nettoeffekt under 2. femårsperioden (förebyggda kostnader –87 000 euro)
Enligt modellen (verkliga enhetskostnader, alternativ för förverkligande enligt litteraturen)	361 200	943 000	- 584 800	+ 274 200
Enligt på Åland förverkligade vårdperioder under de 3 senaste åren (vårdperiodens längd utjämnad enligt fallen i hela landet)	506 300	943 000	- 436 700	+419 300
Enligt de under de 3 senaste åren förverkligade vårdperioderna	620 000	943 000	- 323 000	+ 533 000

Åland vs övriga Finland

TBE har visat tecken på ökning också på andra håll i Finland. Fallen har tills vidare tydligt koncentrerats till vissa riskområden med för virusets kretslopp gynnsamma betingelser. Personer som uppehåller mycket sig i sådana områden har uppmanats att vaccinera sig på egen bekostnad (Rokottaja 2003). En regional vaccinering, riktad till hela befolkningen är för närvarande inte befogad i övriga delar av Finland. Det är ändå motiverat att noggrant följa med utvecklingen. Det är inte uteslutet att det kan uppstå en situation där det är meningsfullt att vaccinera befolkningen i någon kommun. I detta avseende bör situationen i vissa kommuner i Åbolands skärgård, Karlebytrakten, Helsingfors skärgård och vissa områden i sydöstra Finland följas upp speciellt. Det är också viktigt att med andra metoder än vaccination försöka bekämpa sjukdomen, i synnerhet genom att skydda sig mot fästingstick.

Slutsatser

- Arbetsgruppen konstaterar, att förekomsten av fästingburen hjärninflammation på Åland är synnerligen hög och förefaller att öka.
- Sjukdomen förorsakar en betydande morbiditet och även sena sviter vars kostnader också är betydande
- Vaccinet är effektivt och säkert
- Alla på Åland bosatta, som fyllt 7 år borde vaccineras. Att vaccinera under 7- åriga bedöms inte vara motiverat då smittan hos dem är sällsynt och sjukdomen lindrig.

- Det optimala vore att vaccinera inom ramen för en kampanj riktad till hela befolkningen under en vinter. Efter det kunde boostergivningen och vaccinationen av nya åldersklasser ske inom ramen för hälsocentralens normala verksamhet.
- Vaccinationen skulle under de första fem åren generera kostnader till ett belopp av 943 000 euro om vaccinationstäckningen är 60 procent.
- Under samma tidsperiod skulle vaccineringen, beroende på beräkningssätt, ge inbesparingar på 361 200 - 620 000 euro i hälsovårds- och övriga TBE-relaterade kostnader
- Till vaccinationskampanjen bör man ansluta ett täckande forskningsprojekt i avsikt att utröna vaccinationens skyddseffekter, eventuella biverkningar och skyddets varaktighet samt förändringar i expositionen (fästings- och djurprevalenser).
- En motsvarande länsvis genomförd vaccinationskampanj någon annanstans i Finland är inte tills vidare motiverad. På vissa begränsade riskområden kan ytterligare utredningar dock senare vara nödvändiga och man kunde överväga kommunvisa vaccinationskampanjer bl.a. på basen av de erfarenheter man inhämtar av den åländska kampanjen.

Rekommendationer

Arbetsgruppen föreslår att Social- och hälsovårdsministeriet tillsammans med Ålands landskapsstyrelse skrider till åtgärder för att inleda en vaccinationskampanj mot TBE i september 2004.

Underskrifter

Pauli Leinikki
Forskningsprofessor, ordförande

Tapani Kuronen
Laboratoriechef

Tuija Leino
Forskare

Birger Sandell
Landskapsläkare

Olli Vapalahti
Professor

Referenser:

1. Barrett PN, Droner F, Plotkin SA. Tick-Borne Encephalitis Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3rd ed. Saunders 1999, pp 767-780
2. Barrett PN, Schober-Bendixen S, Erlich H. History of TBE Vaccines. *Vaccine* 2003; 21, S41-49.
3. Brummer-Korvenkontio M, Saikku P, Korhonen P. : Isolation of tick-borne encephalitis virus from arthropods, vertebrates and patients. *Amer J Trop Med Hyg* (1973) 22, 382-389
4. Cisak E, Sroka J, Zwolinski J, Uminski J. Seroepidemiological study on tick-borne encephalitis among forestry workers and farmers from the Lublin region. *Ann Agric Environ Med* (1998), 5, 177-81
5. Ecker, M., Allison, S. L., Meixner, T. & Heinz, F. X. (1999). Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol* 80, 179-85.
6. Ernek E, Kozuch O, Nosek J. Isolation of tick-borne encephalitis virus from blood and milk of goats grazing in the Tribec focus zone. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* (1968), 12(1), 32-6
7. Gunther G, Haglund M, Lindquist L, Forsgren M, Skoldenberg B. Tick-borne encephalitis in Sweden in relation to aseptic meningo-encephalitis of other etiology: a prospective study of clinical course and outcome. *J Neurol.* (1997), 244(4), 230-8
8. Haglund et al: A 10-year Follow-up study of TBE in the Stockholm Area and a review of the literature: Need for a vaccination strategy. *Scand J infect Dis* (1996), 28, 217-224
9. Haglund M. Tick-Borne Encephalitis. Prognosis, Immunization and Virus Strain Characterization. Thesis. Karolinska Institutet, Stockholm 2000
10. Haglund, M. & Gunther, G. (2003). Tick-borne encephalitis-pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 21 Suppl 1, S11-8
11. Han, X., Aho, M., Vene, S., Brummer-Korvenkontio, M., Juceviciene, A., Leinikki, P., Vaheri, A. & Vapalahti, O. (2002). Studies on TBE epidemiology in Finland (and Lithuania). *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33, 48-9.
12. Han, X., Aho, M., Vene, S., Peltomaa, M., Vaheri, A. & Vapalahti, O. (2001). Prevalence of tick-borne encephalitis virus in *Ixodes ricinus* ticks in Finland. *J Med Virol* 64, 21
13. Heinz, F. X. (2003). Molecular aspects of TBE virus research. *Vaccine* 21 Suppl 1, 3-10.
14. Holzmann, H. (2003). Diagnosis of tick-borne encephalitis. *Vaccine* 21 Suppl 1, S36-40.
15. Immuno Ag (1997). Tick-Borne Encephalitis (TBE) and its Immunoprophylaxis. Immuno Ag, Vienna
16. International scientific working group on TBE. <http://www.tbe-info.com>
17. Juceviciene A, Vapalahti O, Laiskonis A, Ceplikiene J, Leinikki P. Prevalence of tick-borne encephalitis virus antibodies in Lithuania. *J Clin Virol* (2002) 25; 23-27
18. Kaiser R, Holzmann M. Laboratory findings in Tick-Borne Encephalitis- Correlation with clinical outcome. *Infection* 2000, 28: 78-84
19. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98: a prospective study of 656 patients. *Brain.* (1999), 122, 2067-78
20. Kohl I, Kozuch O, Eleckova E, Labuda M, Zaludko J. Family outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in Slovakia associated with a natural focus of infection. *Eur J Epidemiol.* (1996), 12(4), 373-5
21. Kunz C. TBE vaccination and Austrian experience. *Vaccine* 2003; 21, S 50-55

22. Kunze M, Kunze U. Social marketing and the establishment of the ISW-TBE. *Vaccine* 2003, 21: S1 62-65.
23. Labuda M, Nuttall PA, Kozuch O et al. Non-viraemic transmission of tick-borne encephalitis virus: a mechanism for arbovirus survival in nature. *Experientia* (1993), 49, 802-805
24. Lindgren E and Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climatic change. *Lancet* (2001), 358, 16-18
25. Mickiene, A., Laiskonis, A., Gunther, G., Vene, S., Lundkvist, A. & Lindquist, L. (2002). Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in lithuania: disease severity and long-term prognosis. *Clin Infect Dis* **35**, 650-8.
26. Nygård K, Arneborn M, Tegnell A. Fästingburen encefalit – vem är det vi vaccinerar? *Smittskydd* 2001, Nr 12, 141-143
27. Oschmann P, Kaiser R. Prophylactic measures: Tick-borne encephalitis. In: Oschmann P, Kraiczy P, Halperin J, Brade V.(eds). *Lyme Borreliosis and Tick-Borne Encephalitis*. Uni-Med 1999, pp. 127-130
28. Randolph SE and Rogers DJ. Fragile transmission cycles of tick-borne encephalitis virus may be disrupted by predicted climate change. *Proc. R. Soc. London B* (2000), 267, 1741-1744
29. Randolph SE, Gern L and Nuttall PA. Co-feeding ticks: epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. *Parasitology Today* (1996), 12, 472-79
30. Randolph, S. E., Miklisova, D., Lysy, J., Rogers, D. J. & Labuda, M. (1999). Incidence from coincidence: patterns of tick infestations on rodents facilitate transmission of tick-borne encephalitis virus. *Parasitology* 118, 177-86.
31. Rokottaja. Kust. Oy Duodecim ja Kansanterveyslaitos. Toim. H Nohynek, E Pekkanen, T Hulkko, J Joensuu ja T Kilpi. Helsinki 2003.
32. Suss, J., Schrader, C., Abel, U., Bormane, A., Duks, A. & Kalnina, V. (2002). Characterization of tick-borne encephalitis (TBE) foci in Germany and Latvia (1997-2000). *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33, 34-42.
33. Suss, J., Schrader, C., Abel, U., Voigt, W. P. & Schosser, R. (1999). Annual and seasonal variation of tick-borne encephalitis virus (TBEV) prevalence in ticks in selected hot spot areas in Germany using a nRT-PCR: results from 1997 and 1998. *Zentralbl Bakteriol* 289, 564-78.
34. Tuomi, J. & Brummer-Korvenkontio, M. (1965). Antibodies against viruses of the tick-borne encephalitis viruses in cattle sera in Finland. *Ann Med Exp Fenn* 43, 149-154.
35. Wahlberg, P., Saikku, P. & Brummer-Korvenkontio, M. (1989). Tick-borne viral encephalitis in Finland. The clinical features of Kumlinge disease during 1959-1987. *J Intern Med* **225**, 173-7.
36. Woodall JP, Roz A. Experimental milk-borne transmission of Powassan virus in the goat. *Am J Trop Med Hyg* (1977), 26:190-2

Bilaga 1. Förhandstestningens kostnadseffekter

Genom en serologisk testning före vaccinationen kan man göra inbesparingar beträffande vaccindoser och andra vaccinationsrelaterade kostnader, då de seropositiva (immuna) personerna inte behöver vaccineras. Speciellt lockande att spara genom att testa blir det av den omständigheten att fästingencefalitvaccinet ger ett så kortvarigt skydd; för att upprätthålla immuniteten under individens livstid är man tvungen att ge flera vaccindoser.

Å andra sidan gör man inbesparingar endast om kostnaderna för testningen inte överskrider de kostnader som man vill förebygga genom att testa. Om de immunas andel av befolkningen är låg gör man många test som visar sig vara negativa och en stor del av befolkningen blir både testad och vaccinerad. I så fall förorsakar testningen tilläggskostnader och det blir billigare att vaccinera alla utan föregående provtagningar och analyser.

I tabell A presenteras förhållandet mellan kostnaderna för vaccination respektive testning på basen av åländska befolkningstal (Befolkningsuppgifter: Statistikcentralen 2003, de seropositivas andel: arbetsgruppens rapport, tabell 1).

Tabell A

Ålder	seroprevalens	antal doser/ individ (livstid 75 v)	befolkning	seropositiva	antal doser livstid 75	antal doser grund.vacc. serie
>10	0.0	16	1015	0	0	0
10-15	1.8	15	1748	31	465	93
16-20	1.8	14	1478	27	378	81
21-25	6.3	13	1376	87	1131	261
26-30	6.3	12	1517	96	1152	288
31-35	5.0	11	1692	85	935	255
36-40	5.0	10	1974	99	990	297
41-45	7.7	9	1833	141	1269	423
46-50	7.7	8	1945	150	1200	450
51-55	11.6	7	2001	232	1624	6996
56-60	11.6	6	1924	223	1338	669
61-65	20.3	5	1377	280	1400	840
66-70	20.3	4	1130	229	916	687
71-75	17.0	3	970	165	495	495
76-80	17.0	3	912	155	465	465
Totalt			22892	2000	13758	6000

Att testa alla som skall vaccineras (10 euro/test) skulle kosta **228 900** euro. Priset på de så inbesparade vaccindoserna (N= 13 758) skulle på basen av de immunas nuvarande andel vara ca **206 400** euro om man antar att vaccinet kostar 15 euro/dos. I kalkylen antas då att inbesparingarna inkluderar alla booster-doser under de kommande årtiondena åt de nu levande personerna. Om man å andra sidan beräknar investeringarna under den närmaste framtiden, dvs endast grundseriens doser, utan booster-doser, sparar man högst 6000 vaccindoser (dvs **90 000** euro) genom tester som kostar **228 900** euro. Dessutom bör man beakta att åtminstone en del av de immuna personerna uteblir från den erbjudna vaccinationen, vilket betyder att de immunas antal i den testade populationen är lägre än den, som angivits i tabellen och att testningen då blir ännu dyrare.